

氏 名 田中 克典

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士乙第431号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項

学位授与年月日 平成29年 9月13日

学位論文題目 Bifidobacterium bifidum OLB6378 simultaneously enhances systemic and mucosal humoral immunity in low birth weight infants: a non-randomized study

(ビフィズス菌 OLB6378 は低出生体重児において全身性及び粘膜局所における液性免疫を同時に向上させる: 非ランダム化試験)

審査委員 主査 教授 安藤 朗

副査 教授 杉原 洋行

副査 教授 清水 猛史

## 論文内容要旨

*整理番号	435	(ふりがな) 氏名	(たなか かつのり) 田中 克典
学位論文題目	Bifidobacterium bifidum OLB6378 simultaneously enhances systemic and mucosal humoral immunity in low birth weight infants: a non-randomized study (ビフィズス菌 OLB6378 は低出生体重児において全身性及び粘膜局所における液性免疫を同時に向上させる: 非ランダム化試験)		
<p><b>【研究の目的】</b>          プロバイオティクスは免疫を向上させる方法の1つとして多くの報告がある。我々の先行研究において、ビフィズス菌 OLB6378 (OLB6378)が極低出生体重児において遅発性敗血症の発症率を低下させることを確認した。また、in vitro において加熱処理した死菌の OLB6378 が Secretory IgA (SIgA)産生に関わる polymeric immunoglobulin receptor の発現を増加させ、SIgA 産生を促すという報告がある。本研究では、生菌および加熱処理した死菌の OLB6378 が低出生体重児の免疫にどのような影響を与えるか調べた。</p> <p><b>【方法】</b>          本研究は滋賀医科大学倫理審査委員会の承認を得て行われた。滋賀医科大学医学部附属病院 NICU に入院した出生体重が 1500~2500g の低出生体重児で、保護者から参加同意を得たものを対象者とした。対象者を参加順に基づいて N 群、L 群そして H 群の 3 群に分けた。この割り付け計画は対象者側には知らせなかった。N 群は対照群として特に介入は行わなかった。L 群は、OLB6378 を含むデキストリン粉末を投与した。H 群は、OLB6378 を 80℃、10 分間の加熱処理したものを含むデキストリン粉末を投与した。これらの介入は、生後 48 時間以内に開始し、約 6 か月齢まで行なった。評価項目は、対象者の血清 IgG 濃度と便中 SIgA 濃度とした。出生後の介入開始前、1 か月齢時、2 か月齢時、6 か月齢時に、対象者の血液および糞便を採取した。血液は滋賀医科大学医学部附属病院検査部において、免疫比濁法 (BM6070 日本電子) により血清 IgG 濃度を測定した。糞便は直ちに -20℃ で凍結し、京都府立大学において commercial ELISA kit (Human IgA ELISA Quantitation Set, Bethyl Laboratories) により便中 IgA 濃度を測定した。血清 IgG 濃度および便中 SIgA 濃度を測定する評価者には対象者の割り付けについて知らせなかった。<math>\chi^2</math> 検定または分析前に対数変換を行い一元配置分散分析および Dunnett 法により比較し、P 値が 0.05 未満を有意差ありとした。</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. \*印の欄には記入しないこと。

**【結果】**

研究期間に出生体重 1500~2500g の児 134 人が滋賀医科大学医学部附属病院 NICU へ入院し、同意の得られた 98 人 (intent-to-treat population) が本研究に参加した。31 人を N 群、30 人を L 群、37 人を H 群に割り当てた。N 群の 4 人、H 群の 7 人の糞便から OLB6378 を検出し除外した。結局、N 群 27 人、L 群 30 人、H 群 30 人の合計 87 人 (per-protocol population) について解析した。intent-to-treat population の被験者背景について 3 群間で有意差はなかった。

血清 IgG 濃度においては全ての期間において各群間で有意差はなかった。血清 IgG 濃度は全群とも出生時に比べ全ての期間において低下した。出生時を基準とした血清 IgG 濃度比率 (各月齢における血清 IgG 濃度 / 出生時の血清 IgG 濃度) について評価したところ、1 か月齢の L 群および H 群において血清 IgG 濃度比率が N 群と比べて有意に高かった。

生後直後の L 群は N 群と比べて便中 SIgA 濃度が有意に低かったが、その後 1、2、6 か月齢において N 群と有意差はなかった。一方、生後 1 および 2 か月齢の H 群は N 群と比べて便中 SIgA 濃度が有意に高かった。

3 群において、死亡率や研究介入が原因と考えられる有害事象の発生率に有意差はなかった。

**【考察】**

低出生体重児への生菌および加熱処理した死菌の OLB6378 の投与が血清 IgG および便中 SIgA 濃度を高めることを発見した。これは、これらの投与により低出生体重児の液性免疫が向上したことを示している。また、1 種類のプロバイオティクスが血清 IgG と便中 SIgA を同時に高める効果を示した例は、我々が知る限りでは今回が初めてである。さらに、この効果は生菌よりも加熱処理した死菌の OLB6378 においてより強く発揮された点が特徴的である。プロバイオティクスの免疫力強化のメカニズムはいまだ論議中であるが、「この菌」については、特に加熱処理することで、乳児の液性免疫を複数面で高め、感染防御能を高める可能性があることが示唆された。また OLB6378 の液性免疫増強効果に加え、生菌および加熱処理した死菌の OLB6378 を低出生体重児に投与し、それらの安全性を確認した。プロバイオティクスによる敗血症を発症した報告があるが、加熱処理した菌体は感染のリスクがなく、生菌に代わって感染症を予防する新たな治療戦略になるかもしれない。

**【結論】**

OLB6378 は低出生体重児において液性免疫を向上させた。この効果は、加熱処理した死菌の OLB6378 においてより顕著に認められた。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	435	氏名	田中克典
論文審査委員			
<p>学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、ビフィズス菌製剤 OLB6378 が低出生体重児の全身性および粘膜局所における液性免疫機構に及ぼす影響について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) OLB6378 生菌剤 20mg/日の投与は、1ヶ月後の血清 IgG 残存量の有意な上昇を誘導したが、便中分泌型 IgA 濃度については影響しなかった。</li><li>2) OLB6378 死菌製剤 20mg/日の投与は、1ヶ月後の血清 IgG 残存量の有意な上昇を誘導した。</li><li>3) OLB6378 死菌製剤 20mg/日の投与は、1ヶ月および2ヶ月後の便中分泌型 IgA 濃度の有意な上昇を誘導した。</li><li>4) 生菌剤および死菌製剤による感染症などの副作用は認められなかった。</li></ol> <p>本論文は、ビフィズス菌製剤 OLB6378 の低出生体重児の全身性および粘膜液性免疫に及ぼす効果について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 417 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 8 月 28 日)</p>			